

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-287138

(43) 公開日 平成6年(1994)10月11日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/23	A A M	9283-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平5-77080	(71) 出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22) 出願日	平成5年(1993)4月2日	(72) 発明者	西澤 弘幸 兵庫県神崎郡福崎町山崎214番地の1 株 式会社ミドリ十字安全性研究所内
		(74) 代理人	弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病予防治療剤

(57) 【要約】

【構成】 カプリル酸およびカプリン酸から構成される中鎖脂肪酸トリグリセライド (M C T) を主成分とする薬剤。

【効果】 上記の薬剤をヒトなどに経口または非経口投与することによって、M C Tの構成遊離脂肪酸が、脳血液関門を通過して脳脊髄液へ移行し、脳細胞内においてアセチルC o Aにまで代謝され、過剰分のアセチルC o Aがコリンとともにアセチルコリンを生成するので、脳内アセチルコリン含量の低下が認められるアルツハイマー病患者の症状を改善させ、またアルツハイマー病を予防することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 構成脂肪酸が炭素数8~10の脂肪酸である中鎖脂肪酸トリグリセライドを主成分とするアルツハイマー病予防治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アルツハイマー病予防治療剤に関し、詳しくは脳内アセチルコリン含量の低下に起因するアルツハイマー病の予防および/または治療のための薬剤に関する。

【0002】

【従来技術】 老人性痴呆症の一つであるアルツハイマー病の患者において、脳内アセチルコリン含量の低下が認められることが一般的に知られており、この疾患に対する薬物開発の重要な指標となっている。

【0003】 現在使用されている薬剤または開発されつつある薬剤は、アセチルコリンを合成する酵素、アセチルコリンの分解を抑制する酵素もしくはアセチルコリンの前駆体であるコリンを脳内に供給するなどのアセチルコリンの合成を刺激することによるものか、あるいはムスカリン性アセチルコリン・レセプターのアゴニストによってレセプターを刺激することによるものである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、従来の薬剤とはその作用機序が根本的に異なるアルツハイマー病の予防および/または治療剤を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、炭素数8~10の脂肪酸を構成脂肪酸とする中鎖脂肪酸トリグリセライド（以下「MCT」という）の構成遊離脂肪酸が、脳血液関門を通過して脳脊髄液へ移行し、脳細胞内においてアセチルCoAにまで代謝され、過剰分のアセチルCoAがコリンとともにアセチルコリンを生成することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】 本発明は、かかる新知見に基づいて完成されたものであり、構成脂肪酸が炭素数8~10の脂肪酸であるMCTを主成分とするアルツハイマー病予防治療剤である。

【0007】 本発明におけるMCTとしては、炭素数8~10の飽和脂肪酸、例えばカプリル酸、カプリン酸から構成されるトリグリセライドが用いられる。MCTの構成脂肪酸がカプリル酸およびカプリン酸である場合、MCTの毒性を低減させるために、カプリル酸とカプリン酸との比は、8:2~4:6が好ましい。本発明においては、MCTは実質的に炭素数8~10の脂肪酸を構成脂肪酸とするMCTのみからなる。ここに実質的とは、炭素数8~10以外の脂肪酸を構成脂肪酸とするMCTが、本発明の目的を損なわない程度の量に含有されていても

よいことを意味する。

【0008】 本発明におけるMCTは、自体既知の方法によって製造され、例えばグリセロールからの合成、部分エステル化、酵素を用いるエステル交換または含量の高い油脂の分画など適宜の手段によって得られる。例えば、カカオ脂またはバーム脂肪の加水分解、蒸留による脂肪酸の分画およびグリセロールとの再エステル化により得ることができる。また、それらは80~90%のC₁₀脂肪酸を含むCuphea種から抽出してもよい。これらのトリグリセライドは必ずしも高純度でなくてもよく、主成分として例えば90%（重量）以上、好ましくは95%（重量）以上含有したものが適当である。

【0009】 本発明のアルツハイマー病予防治療剤は、MCTを1~50重量%、好ましくは5~15重量%含有しており、固形形態、粉末形態、液状形態、乳化形態などその投与剤形はなんら限定されない。すなわち、経口または注射などの非経口（例えば静脈内投与、胃、十二指腸または空腸などへの経管投与など）で投与され得る。

【0010】 本発明のアルツハイマー病予防治療剤の一投与剤形として脂肪乳剤が挙げられる。かかる脂肪乳剤は、上記MCT、乳化剤、水、および適宜の添加成分から常法によって調製される。

【0011】 乳化剤としては、リン脂質（卵黄リン脂質、大豆リン脂質など）、非イオン系界面活性剤などが挙げられ、医療用に精製されたものであればよい。

【0012】 リン脂質としては、卵黄レシチン、大豆レシチンなどの精製リン脂質が好適であり、常法の有機溶媒による分画法によって調製することができる。主としてホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンからなり、これ以外のリン脂質として、ホスファチジイルイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンなども含有する。

【0013】 リン脂質としては、ホスファチジルエタノールアミンを含まないものを用いてもよい。このものは、通常入手可能な卵黄、大豆などのリン脂質を常法によって有機溶媒分画を行った後、シリカゲルまたはアルミナなどの無機吸収剤によって精製し得られる。かくして得られるリン脂質は、主としてホスファチジルコリンからなり、これ以外のリン脂質として、ホスファチジイルイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンを含有してもよい。さらに、ホスファチジルコリンそのものを用いてもよい。

【0014】 使用する水は、投与形態により異なり、静注用に適したもの（例えば、注射用蒸留水、注射用精製水など）または経口用に適したもの（例えば精製水）が用いられる。

【0015】 脂肪乳剤の各成分の含有量としては、例えば、油成分（MCT）は1~50%（w/v）、好ましくは5~15%（w/v）であり、油成分100部に対して乳

化剤1~500部(好ましくは、10~50部)、および適量の水からなるものが例示される。

【0016】この他、必要に応じて更に乳化補助剤(例えば、0.3%(w/v)までの量の炭素数6~22、好ましくは炭素数12~20の脂肪酸またはその薬理的に許容される塩など)、安定化剤(例えば、0.5%(w/v)以下、好ましくは0.1%(w/v)以下の量のコレステロール類、または5%(w/v)以下、好ましくは1%(w/v)以下の量のホスファチジン酸など)、高分子物質(例えば、0.1~5%(w/v)、好ましくは、0.5~1%(w/v)のアルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉など)、等張化剤(例えば、グリセリン、ブドウ糖など)、香料などを添加することもできる。

【0017】乳化補助剤としての炭素数6~22の脂肪酸は、医薬品に添加可能なものであればいずれも使用できる。この脂肪酸は直鎖状、分岐状のいずれでもよいが、直鎖状のステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸などを用いるのが好ましい。これらの塩としては、生理的に受け入れられる塩、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など)などを用いることができる。

【0018】さらに、乳化補助剤として脂肪族アミンを用いてもよい。具体的には炭素数2~22のものが例示される。この脂肪族アミンは医薬品に添加可能なものであればいずれも使用できる。この脂肪族アミンは直鎖状、分岐状のいずれでもよいが、直鎖状のエチルアミン、プロピルアミン、オクチルアミン、ステアリルアミン、オレイルアミンなどを用いるのが好ましい。その添加量としては0.0001~0.01%(w/v)程度が例示される。また、乳化不十分な場合はさらに公知の各種乳化補助剤を用いることもできる。

【0019】安定化剤としてのコレステロール、ホスファチジン酸などは、医薬用として使用が可能なものであれば特に制限はない。また、アルブミンとしては、抗原性の問題からヒト由来のものが好ましく、ビニル重合体としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどを挙げることができる。非イオン性界面活性剤としては、ポリアルキレングリコール(例えば、平均分子量1,000~10,000、好ましくは4,000~6,000のポリエチレングリコール)、ポリオキシアルキレン共重合体(例えば、平均分子量1,000~20,000、好ましくは6,000~10,000のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体)、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体(例えば、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン-(20)-エーテル、同-(40)-エーテル、同-(100)-エーテルなど)、ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体(例えば、ヒマシ油ポリオキシエチレン-(20)-エーテル、同

-(40)-エーテル、同-(100)-エーテルなど)などを用いることができる。

【0020】本発明における脂肪乳剤は、例えば次の方法によって製造される。すなわち、所定量の油成分(MCT)、乳化剤(好ましくはリン脂質)およびその他前記の添加剤などを混合、加熱して溶液となし、常用のホモジナイザー(例えば、高圧噴射型ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなど)を用いて均質化処理することによって、油中水型分散液を作り、次いでこれに必要な量の等張化剤、安定化剤などを含む水を加え、再び前記ホモジナイザーで均質化を行って水中油型乳剤に変換することにより製造することができる。製造上の都合によっては、脂肪乳剤の生成後に安定化剤、等張化剤などの添加剤を加えてもよい(特開昭58-222014号公報参照)。

【0021】このようにして製造された脂肪乳剤は、極めて微細で、脂肪粒子の平均粒子径は約0.05~0.5 μ mであり、その保存安定性はきわめて良好である。

【0022】上記脂肪乳剤には、長鎖脂肪酸トリグリセライド(以下「LCT」という)が含まれていてもよく、炭素数16~18の飽和または不飽和の脂肪酸を構成脂肪酸とする脂肪酸トリグリセライドが好適なものとして例示される。LCTは、当該LCTを主成分とし含有するもの、例えば当該LCTを95%(重量)以上、好ましくは99%以上を含有する植物油(例えば、綿実油、大豆油、コーン油、ピーナッツ油、サフラワー油など)などとして使用してもよい。好ましいLCTとしては、大豆油が挙げられる。大豆油としては高純度の精製大豆油が好適に使用され、より好ましくは精製大豆油を例えば水蒸気蒸留法により更に精製して得た高純度の精製大豆油(純度:トリグリセライドとして99.9%以上含有)が使用される。LCTを構成する脂肪酸としては、例えばパルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、オレイン酸などが挙げられる。LCTを含有させる場合、MCTとLCTとの重量比は、4:1~1:4、好ましくは2:1~1:2、さらに好ましくは1:1である。

【0023】本発明のアルツハイマー病予防治療剤に含有されるMCTは、一般に投与後、腸上皮細胞から迅速かつ容易に吸収され、門脈を経て肝臓に運ばれ、肝臓で酸化されてエネルギーとして利用されるので、吸収が容易な高カロリーのエネルギー源として、栄養剤に用いられる。したがって、本発明のアルツハイマー病予防治療剤には、通常の栄養剤に用いられる蛋白質、アミノ酸、ペプチド、植物脂質、糖質、ミネラル類、ビタミン類、さらに他の公知の添加剤(例えば乳化剤、安定化剤)などを適宜配合してもよい。

【0024】蛋白質としては、植物性蛋白質、乳清蛋白質、低乳糖乳蛋白質が例示され、アミノ酸としては、バリン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファンが例示

され、植物脂質としては、サフラワー油、トウモロコシ油、大豆油、綿実油、ひまわり油、アマニ油などのリノール酸、リノレン酸を含有する脂質が例示され、糖質としては、グルコース、マンノース、ガラクトース、フルクトースなどの単糖類、乳糖、ショ糖、マルトースなどの二糖類、デキストリン、 α 化澱粉などの多糖類が例示され、ミネラル類としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、塩素、リン、銅、マンガン、コバルト、モリブデン、クロム、セレンなどが例示され、ビタミン類としては、ビタミンA (A_1 , A_2 , レチネン, プロビタミンA)、ビタミンB₁ (チアミン, アノイリン)、ビタミンB₂ (リボフラビン, ラクトフラビン)、ビタミンB₆ (ピリドキシン, ピリドキサル, ピリドキサミン, ピリドキサルリン酸)、パントテン酸、ニコチン酸アミド、ピオチン、葉酸、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ビタミンD (D_2 , D_3 , プロビタミンD)、ビタミンE (トコフェロール)、ビタミンK (K_1 , K_2 , K_3) などが例示される。

【0025】本発明のアルツハイマー病予防治療剤は、経口投与の場合、成人標準量として1日100g~300g (例えば10%w/v溶液であれば、1,000ml~3,000ml) を数回に分けて投与され、非経口投与の場合、10%w/v~30%w/vの溶液として、投与速度100~150ml/時間にて胃、十二指腸または空腸に持続的に、または1日数回に分けて経管注入投与、あるいは静脈内投与される。なお、年齢、症状、体重などに応じて、投与量、投与濃度、投与速度を適宜増減する。

【0026】

【作用】本発明にかかるアルツハイマー病予防治療剤に従えば、炭素数8~10の脂肪酸を構成脂肪酸とするMCTが主成分として含有されているので、MCTの構成遊離脂肪酸が脳血液関門を通過して脳脊髄液へ移行し、脳細胞内においてアセチルCoAにまで代謝され、過剰分のアセチルCoAがコリンとともにアセチルコリンを生成する。

【0027】

【実施例】本発明をより詳細に説明するために、以下に実施例および実験例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0028】〔原料〕

MCT; MCTはカプリル酸が77%、カプリン酸が23%の割合でランダムにグリセリンとエステル化結合した中鎖脂肪酸トリグリセリドである。無色~微黄色の透明な液体である。水への溶解度は60mg/dl、凝固点は-14℃、熱量は8.3kcal/gである。

【0029】実施例1

精製大豆油(LCT)50g、MCT50g、日本薬局方グリセリン22.1gおよび適量の注射用蒸留水を取り、乳化剤として卵黄リン脂質12gを混合し、全量を1lとして

ホモミキサーを用いて粗乳化を行った。さらに、マントン-ガウリン型ホモジナイザーを用い、合計圧200~250kg/cm²の加圧下で10分間乳化した。これにより均質化された極めて微細なLCT/MCT乳剤(pH6.3)を得た。この乳剤の平均粒子径は0.2~0.4μmであった。このLCT/MCT乳剤を適当な品質のガラス瓶に入れた後、常法により加熱滅菌して、乳状の静注用アルツハイマー病予防治療剤を得た。

【0030】実施例2

実施例1において、精製大豆油(LCT)を用いずにMCTを100g用いた以外は実施例1に準じてMCT乳剤(pH6.3)を得た。この乳剤の平均粒子径は0.2~0.4μmであった。このMCT乳剤を適当な品質のガラス瓶に入れた後、常法により加熱滅菌して、乳状の静注用アルツハイマー病予防治療剤を得た。

【0031】実施例3

精製大豆油(LCT)50g、MCT50g、日本薬局方グリセリン22.1g、ショ糖50g、少量の香料および適量の注射用蒸留水を取り、乳化剤として卵黄リン脂質12gを混合し、全量を1lとしてホモミキサーを用いて粗乳化を行った。以下、実施例1と同様にして乳化した。これにより均質化された極めて微細なLCT/MCT乳剤(pH6.3)を得た。この乳剤の平均粒子径は0.2~0.4μmであった。このLCT/MCT乳剤を適当な品質のガラス瓶に入れた後、常法により加熱滅菌して、乳状の静注用アルツハイマー病予防治療剤を得た。

【0032】実施例4

酸カゼイン19.7gを適当量の炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムの水溶液に溶解し、この水溶液にMCT12gおよびサフラワー油3gを添加し、均質化した後、噴霧乾燥または凍結乾燥により乾燥させた。次に、DL-メチオニン0.3g、デキストリン64g、ビタミン類1gおよびミネラル類5gをVブレンダーにて混合して、粉末状の経口用アルツハイマー病予防治療剤を得た。

【0033】実施例5

MCT5.4g、サフラワー油1.3g、カゼイン加水分解物8.87g、DL-メチオニン0.14g、デキストリン28.8g、日本薬局方グリセリン0.2g、ビタミン類1g、ミネラル類5gおよび卵黄リン脂質0.2gを精製水100mlに添加し、均質機にて混合して、液状の経管用アルツハイマー病予防治療剤を得た。

【0034】実施例6

MCT12g、サフラワー油3g、酸カゼイン19.7g、DL-メチオニン0.3g、 α -コーンスターチ54g、ショ糖10g、ビタミン類1gおよびミネラル類5gを均質に混合し、加湿・加温が可能な成形機またはエクストルーダにて固化させて、固形状の経口用アルツハイマー病予防治療剤を得た。

【0035】実験例1

MCT10%、卵黄リン脂質1.8%およびグリセリン2.21

7

%を含むMCT乳剤を調製し、ラットに静脈内投与し、脳ホモジネート中のアセチルコリンおよびコリン含量の経時変化を調べた。

【0036】1. 使用動物

4週齢の雄性ラット80匹を試験に供した。なお、試験使用時の体重は81.3g~97.3gであった。

【0037】2. 投与群構成、投与量および投与速度

投与群はMCT乳剤投与群のみとし、投与量および投与速度は、MCT乳剤の投与により毒性症状の発現が確認されている20 ml/kg、4 ml/min/animalとした。動物は10検査時に各5匹を使用した。

【0038】3. 検査項目

(1) アセチルコリンの定量

① 前処理

投与前、投与後10分、30分、1時間および2時間目にそれぞれラットを断頭し、直ちに脳を摘出して脳湿重量を測定した。次に、脳100 mgに対して500 μ lの0.2 M過塩素酸 (100 μ MのEDTA 2Naを含む) を加え、さ*

8

*らに内部標準として 10^{-4} Mエチルホモコリンを過塩素酸500 μ lあたり100 μ l加えた後、氷冷下1,000 rpmにてポッター型テフロンホモジナイザーにてホモジナイズした。その後、徐タンバクを完全に行うために氷中に30分放置後、10,000 g \times 15分、0℃にて遠心分離し、上清200 μ lに0.2 MのKHCO₃を200 μ l加えて中和した。さらに氷中に30分放置後、上清を0.45 μ mのフィルターにて濾過したものを電気化学検出器を装着した高速液体クロマトグラフに注入した。

【0039】② 測定項目

測定はアセチルコリンおよびコリンについて実施した。

【0040】〔試験結果〕

1. アセチルコリンおよびコリン含量

脳ホモジネート中のアセチルコリンおよびコリン含量を下記の表1に示す。

【0041】

〔表1〕

MTC 10% 20 ml/kg 投与後のアセチルコリンおよびコリン含量 (nmole/g) (n=5)

	投与前	投与後10分	投与後30分	投与後1時間	投与後2時間
アセチルコリン	18.8	27.8	28.4	27.0	18.0
	18.4	25.7	28.0	24.0	19.5
	15.6	19.2	28.6	24.1	20.1
	21.7	26.7	27.5	21.5	19.0
	22.3	27.0	29.6	22.6	19.5
平均	18.6	25.3	28.6	23.8	19.2
コリン	120.2	83.5	102.1	106.0	153.4
	118.0	101.7	124.0	110.2	122.0
	111.2	109.4	104.7	106.0	127.4
	132.3	95.8	110.9	115.1	122.9
	121.5	98.3	114.1	112.9	120.0
平均	120.6	97.7	111.2	110.0	129.1

【0042】アセチルコリンは、投与後10分目に増加し、投与後30分目まで漸増し、投与後2時間目には投与前値にまで回復した。一方、コリンは、アセチルコリンとは逆に投与後10分目に減少したが、投与後30分目には回復した。投与後1時間および2時間目に投与前値と比較して変化は認められなかった。

【0043】アセチルコリンが増加する理由は、MCTの構成遊離脂肪酸の1つであるオクタン酸が脳脊髄液へ移行することから、オクタン酸が脳細胞内にてアセチルCoAに代謝され、過剰分のアセチルCoAがコリンとともにアセチルコリンに合成されると考えられる。

【0044】したがって、本発明にかかるアルツハイマー病予防治療剤は、従来のアルツハイマー病のための薬剤のように、アセチルコリンの合成を刺激するか、ある

いはムスカリン性アセチルコリン・レセプターのアゴニストによってレセプターを刺激することによるものとはその作用機序が根本的に異なり、アセチルコリンの原料ともいべきアセチルCoAを増加させ、脳内にてアセチルコリンを生成するものであり、アルツハイマー病の予防および/または治療剤として有用である。

【0045】

【発明の効果】本発明にかかるアルツハイマー病予防治療剤をヒトなどに経口または非経口投与することによって、脳細胞内にアセチルコリンが生成されるので、本剤は脳内アセチルコリン含量の低下が認められるアルツハイマー病患者の症状を改善させ、またアルツハイマー病を予防する目的で使用することができる。